

Enfermedades del sueño en la esclerosis múltiple

A. CAMINERO RODRÍGUEZ, M. BARTOLOMÉ PURAS

Sección de Neurología. Complejo Asistencial de Ávila.
Ávila.

RESUMEN. Entre un 25 y un 50% de pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan trastornos del sueño en algún momento a lo largo de la evolución de la enfermedad, contribuyendo de forma importante a la reducción en la calidad de vida. Casi todas las patologías asociadas al sueño se pueden presentar durante el curso de la EM, tanto las disomnias (insomnio y excesiva somnolencia diurna) como las parasomnias. En este artículo, hacemos una breve exposición de estas entidades (insomnio, trastornos del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, problemas respiratorios nocturnos, narcolepsia y trastorno de conducta en sueño REM) y su asociación con la EM. Asimismo, hablaremos de la fatiga, uno de los síntomas más frecuentes y molestos que se dan en esta enfermedad, y para la cual, a pesar del gran desconocimiento sobre su origen, se han establecido relaciones con distintos síndromes del sueño.

Palabras clave: esclerosis múltiple, fatiga, insomnio, hipersomnia, parasomnias, trastornos del sueño.

ABSTRACT. Between 25 and 50% of patients with Multiple Sclerosis (MS) have sleep disorders at some point along the course of the disease, contributing significantly to the reduction in quality of life. Almost all the pathologies associated with sleep may occur during the course of MS, both dyssomnias (insomnia, excessive daytime sleepiness) and parasomnias. In this paper, we provide a brief summary of these entities (insomnia, circadian rhythm disorders, restless legs syndrome, nocturnal breath problems, narcolepsy and REM sleep behavior disorder) and its association with MS. We also talk about fatigue, one of the most common and annoying symptoms that occur in MS, and for which, despite the lack of knowledge about their origin, relationships with various sleep disorders have been established.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, insomnia, hypersomnia, parasomnias, sleep disturbances.

En nuestro medio la esclerosis múltiple (EM) es la principal causa de discapacidad crónica en el adulto joven. Esta enfermedad se caracteriza por su gran heterogeneidad en muchos de sus aspectos biológicos (clínico, genético, patológico, de pronóstico, etc.), pero en cualquier caso, su impacto sobre el enfermo, la familia y la sociedad es considerable¹. Los estudios de historia natural han estimado que el 50% de los pacientes con EM sufren una discapacidad al menos moderada a los 10-15 años desde el inicio de los primeros síntomas, tiempo que se ve reducido en las formas progresivas de la enfermedad^{2,3}.

La EM se caracteriza desde el punto de vista clínico por la multiplicidad de síntomas, expresión fisiopatológica de la desmielinización multifocal y del daño axonal en múltiples sistemas funcionales neurológicos (síntomas deficitarios o “negativos”). Otras manifestaciones de la enfermedad se deben a respuestas axonales funcionalmente inadecuadas y constituyen los denominados síntomas “positivos”: dolor neuropático y fenómenos paroxísticos⁴.

Clínicamente diferenciamos tres categorías semiológicas: síntomas primarios, secundarios y terciarios. Los primarios son consecuencia directa del daño o disfunción del sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, su origen es neurológico; entre ellos están la espasticidad, déficits motores o sensi-

tivos, temblor, alteraciones del control de esfínteres, etc. Estos síntomas determinan a menudo complicaciones médicas que implican a diferentes sistemas del organismo: contracturas musculares, deformidades articulares, infecciones urinarias, megacolon, insomnio, etc.; son los síntomas secundarios. Finalmente, la discapacidad física o psicosocial generada por la cronicidad de la enfermedad representa la categoría terciaria^{5,6}.

Los trastornos del sueño han sido clásicamente infravalorados en frecuencia y en su impacto sobre la calidad de vida en los enfermos de EM. Si bien no hay muchos estudios publicados en la literatura médica, se estima que su prevalencia es mayor que en la población general, variando desde el 25% hasta el 50-54% según las series analizadas⁷⁻⁹. Los trastornos del sueño en la EM pueden ser secundarios a una serie de síntomas derivados de la propia enfermedad o bien puede haber un nexo biológico común. En cualquiera de los dos casos, se establece una interrelación bidireccional entre estos procesos comórbidos (la EM empeora los trastornos del sueño y a la inversa). La disfunción onírica, más frecuente en mujeres, incrementa además el riesgo de comorbilidad en los procesos neurodegenerativos. Enfermedades cardíacas, diabetes, obesidad, y más específicamente la depresión, el dolor y la fatiga, se han relacionado con los desórdenes del ciclo vigi-

lia-sueño en la EM⁷. Es necesario, por tanto, considerar el sueño en el abordaje multidisciplinar de esta enfermedad.

En la Tabla I se exponen los trastornos del sueño de los que hablaremos a continuación.

❑ Insomnio en esclerosis múltiple

La EM en sí misma incrementa el riesgo de sufrir insomnio. Estudios observacionales evidencian prevalencias superiores al 40%. El despertar precoz o insomnio de terminación es la modalidad más frecuente (58%) seguido del insomnio de mantenimiento (53%) y del insomnio de conciliación (42%)¹⁰.

La mayor parte de los autores identifican una dimensión multifactorial en la etiología de los problemas para iniciar, mantener o completar la fase onírica del ciclo vigilia-sueño. Los síntomas primarios de la enfermedad y los trastornos psiquiátricos son los factores mórbidos de mayor impacto en la continuidad y calidad del sueño (Tabla II)¹¹.

Muchos de los síntomas diurnos derivados del insomnio, tales como fatiga, trastornos del humor, déficits cognitivos (de memoria, atención, concentración, etc.) se encuentran también entre los síntomas propios de la EM.

Síntomas primarios

Los trastornos urinarios interfieren de forma significativa con el descanso nocturno, siendo responsables en gran medida del insomnio de mantenimiento. Entre el 50 y el 90% de los pacientes con EM presentan síntomas de disfunción urinaria en el curso de la enfermedad¹². La vejiga neurógena de tipo espástico (por afectación de primera motoneurona) es la más frecuente y la más invalidante por su expresión clínica: urgencia urinaria, incontinencia, polaquiuria y nicturia. La rigidez y los espasmos musculares, en ocasiones dolorosos, son muy comunes en la historia de la enfermedad y afectan fundamentalmente a los miembros inferiores. Por su prevalencia (40%-70%) y por la discapacidad que ocasiona, la espasticidad constituye un factor importante en la génesis del insomnio^{12, 13}. La disfunción sexual también causa ansiedad y dificultades en el inicio del sueño¹². Síndromes dolorosos, agudos o crónicos, son muy comunes en la enfermedad. Más del 65% de pacientes los sufren en sus diferentes expresiones fisiopatológicas: neuropática y neuromuscular principalmente. El dolor central en las extremidades y la neuralgia del trigémino, esta última 20 veces más prevalente que en la población general, interfieren no sólo las actividades de la vida diaria, sino también con el sueño reparador¹⁴.

Tabla I Trastornos del sueño en la esclerosis múltiple

- Insomnio.
- Trastornos del ritmo circadiano.
- Trastornos del sueño por fármacos.
- Fatiga y somnolencia.
- Trastornos del movimiento nocturno.
- Trastornos respiratorios durante el sueño.
- Narcolepsia.
- Trastorno de conducta en sueño REM.

Tabla II Síntomas asociados a insomnio en la esclerosis múltiple

- Vejiga neurógena (nicturia).
- Espasticidad.
- Disfunción sexual.
- Dolor neuropático.
- Fenómenos paroxísticos.
- Ansiedad y depresión.

Trastornos psiquiátricos

En la evolución de la EM son frecuentes los trastornos del ánimo, especialmente la depresión mayor (50%) y también la ansiedad (20-40%)¹⁵. La ansiedad y la depresión pueden cursar con insomnio (sobre todo de conciliación) o con hipersomnia y ambos contribuyen de forma importante a la limitación de la calidad de vida^{7, 15}. Además, la relación entre estos trastornos psiquiátricos y los trastornos del sueño es bidireccional, unos repercuten negativamente sobre los otros¹⁵.

Tratamiento

El insomnio en la EM debe ser tratado de una forma multifactorial, con especial énfasis a las causas subyacentes y comorbilidad asociadas. Este tratamiento, multidisciplinario, debe ser similar al insomnio de cualquier otra etiología o al insomnio primario, recurriendo a medidas farmacológicas y no farmacológicas (terapia cognitivo-conductual)¹⁶.

❑ Trastornos del ritmo circadiano

Se producen como consecuencia de una falta de sincronización entre el sistema endógeno circadiano sueño-vigilia y el patrón que demanda el entorno. Los pacientes pueden presentar un síndrome de fase de sueño adelantada, una fase de sueño retrasada, un ritmo vigilia-sueño irregular o un ritmo vigilia-sueño de libre albedrío. No se conoce la prevalencia de estos trastornos en la población general. En los pacientes con EM, se supone que son bastante prevalentes en aquellos pacientes que asocian fatiga¹⁷.

Tabla III			
Fármacos potencialmente inductores de desórdenes del sueño*			
Principio activo	Mecanismo acción	Efecto sobre el sueño	Indicación en esclerosis múltiple
Baclofeno	Agonista receptor GABA-B	Sedación	Espasticidad
Tizanidina	Agonista $\alpha 2$ adrenérgico	Somnolencia diurna	Espasticidad
Clonazepam	Agonista receptores GABA-A	Somnolencia	Espasticidad, temblor
Amantadina	Liberación presináptica de dopamina	Insomnio	S. Fatiga crónica
ISRS	Inhibición recaptación de serotonina	Insomnio, sedación	S. Fatiga crónica, S. Ansiedad-depresión
Modafinilo	Propiedades α adrenérgicas	Insomnio	S. Fatiga crónica
Gabapentina	Gabaérgico	Hipersomnia	Dolor neuropático
Carbamazepina	Bloqueante canales Na^+ y Ca^{2+} voltaje-dependientes	Sedación	Fenómenos paroxísticos.
Oxibutinina	Anticolinérgico	Sedación	Vejiga neurógena
Interferón beta	Inmunomodulación	Insomnio, hipersomnia	Modificador del curso de la enfermedad
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	Insomnio	Tratamiento del brote de esclerosis múltiple

*Brass et al. 2009. Modificada¹⁹. ISRS: Inhibidores selectivos recaptación de serotonina.

En estos pacientes, los trastornos del ritmo circadiano podrían ser la consecuencia de la desmielinización de las conexiones, aferentes y/o eferentes, que establece el núcleo supraquiasmático, el cual es considerado el principal marcapasos cronobiológico.

Trastornos del sueño y fármacos

El abordaje integral de la EM requiere intervenciones terapéuticas encaminadas a modificar el curso de la enfermedad, el tratamiento del brote agudo y de todos los síntomas crónicos o intercurrentes. Una gran variedad de fármacos empleados a tal fin pueden perturbar el sueño fisiológico causando disomnias como la hipersomnia o el insomnio. En la Tabla III se mencionan los más frecuentemente implicados¹³.

Trastornos del movimiento nocturno

El síndrome de piernas inquietas (SPI) causa una urgencia irresistible por mover las extremidades, generalmente debida a sensaciones molestas que interfieren con el reposo en las últimas horas de la tarde o con el descanso nocturno, originando insomnio. La mayoría de los pacientes con SPI tienen movimientos periódicos de las piernas (MPP). Estos se producen durante el sueño y pueden causar despertares o microdespertares, conduciendo a un sueño no reparador, somnolencia diurna y fatiga. En la población general, la prevalencia del SPI oscila entre 1-12%¹⁸.

Se han llevado a cabo distintos estudios de prevalencia del SPI en pacientes con EM. Aquellos que

han incluido un grupo control han demostrado que la prevalencia es entre 2¹⁹ y 5 veces^{20, 21} superior a la de la población general (19% frente a 4,2% en el principal estudio multicéntrico llevado a cabo sobre esta asociación)²¹.

Teniendo en cuenta esta elevada prevalencia, el SPI debe de considerarse siempre en aquellos sujetos con EM y quejas de insomnio o excesiva somnolencia diurna. Por otro lado, distinguir el SPI de otros síntomas sensitivos y motores de la EM puede ser difícil, puesto que los pacientes con EM frecuentemente se quejan de espasmos, disestesias, parestesias y espasticidad en las piernas, que empeoran con la inmovilidad. Y dado que el diagnóstico diferencial de los síntomas sensitivos en la EM puede ser difícil, deben de cumplirse los cuatro criterios de forma estricta para evitar posibles diagnósticos falsos positivos¹³.

Algunos factores clínicos predictivos del desarrollo de SPI en pacientes con EM son los siguientes: mayor edad, mayor duración de la enfermedad, forma primaria progresiva, mayor discapacidad (determinada por la escala EDSS), sobre todo en las subescalas piramidal y sensitiva, y la presencia de sacudidas de las piernas antes del inicio del sueño^{21, 22}. Por otro lado, la severidad de los síntomas del SPI cuando éste se asocia a una EM es mayor que cuando el SPI no se asocia a esta enfermedad²¹.

Los pacientes con EM y SPI tienen un mayor número de lesiones en la médula cervical que los pacientes con EM sin SPI, como se ha demostrado con técnicas de resonancia magnética (RM) conven-

cionales y no convencionales²². Posiblemente estas lesiones interrumpen las vías ascendentes y descendentes con desconexión cerebro-espinal que conduce a estos síntomas.

No se conoce la causa del SPI. Hay una forma genética, la más frecuente, con transmisión autosómico dominante. Cuatro genes se han asociado al SPI¹⁸ y no se ha visto que exista entrecruzamiento entre los sitios cromosómicos implicados en el desarrollo de SPI y de EM. Pero el SPI con frecuencia es secundario a una gran variedad de situaciones, fisiológicas o patológicas, muchas de las cuales asocian un déficit de hierro. Se incluyen aquí la anemia, fracaso renal, embarazo, diabetes, artritis reumatoide, neuropatías, mielopatías, enfermedad de Parkinson, ataxias espino-cerebelosas, etc., así como la toma de ciertos fármacos (antagonistas dopaminérgicos, anti-depresivos, litio¹⁸, etc.)¹⁹. La elevada prevalencia de SPI en pacientes con EM, la asociación entre la presencia de SPI y mayor discapacidad, la baja ocurrencia de SPI entre los familiares en primer grado de pacientes con EM y el hecho de que el inicio clínico del SPI habitualmente es posterior al inicio clínico de la EM, junto con los hallazgos ya mencionados de RM, son los aspectos centrales que apoyan la hipótesis de que existe una nueva forma sintomática de SPI secundaria a patología destructiva espinal. Por tanto, la EM debería considerarse como otro factor de riesgo para SPI^{21,22}. Y aunque su patogenia no se conoce claramente, según los resultados de la RM, se podría sugerir que el daño de la médula espinal tiene un papel fundamental en la génesis de este síndrome.

La fisiopatología del SPI también es desconocida, pero muchos datos apuntan a un trastorno de la transmisión dopaminérgica y de las vías metabólicas del hierro¹⁸. Un metabolismo cerebral anormal del hierro está implicado en todas las formas de SPI, tanto primarias como secundarias. En la EM, los depósitos de hierro en el SNC podrían estar involucrados en los componentes no inflamatorios de la patología. Los agujeros negros en secuencias potenciadas en T1 de RM indican sobrecarga de hierro y son cada vez más reconocidos en los cerebros de sujetos con EM¹³. El hecho de que el SPI también sea más frecuente en las mujeres hace considerar su posible relación con los bajos niveles de hierro en mujeres premenopáusicas, precisamente en la edad de mayor frecuencia de EM.

Las opciones terapéuticas para el SPI en la EM son similares a las que se usan en el SPI de cualquier otro origen e incluyen agentes dopaminérgicos (levodopa/carbidopa, pramipexole, ropinirole, rotigotina), antiepilépticos (gabapentina, pregabalina), opioides y benzodiacepinas¹⁸.

Trastornos respiratorios durante el sueño

En la población general, la prevalencia de trastornos respiratorios obstructivos durante el sueño con somnolencia diurna es del 4% en adultos varones y 2% en mujeres adultas²³. La apnea central es rara, y no se conoce bien su prevalencia en la población general.

Se ha descrito la coexistencia de anomalías respiratorias nocturnas, como síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), apneas centrales, hiperventilación paroxística, hipoventilación, debilidad muscular respiratoria y paro respiratorio (maldición de Ondine) en pacientes con EM²⁴⁻²⁹. No obstante, no hay estudios epidemiológicos de suficiente magnitud que evalúen la prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con EM. Los que se han hecho hasta la fecha han incluido series cortas de pacientes, con frecuencia sin grupo control y con distinta metodología^{26, 28, 29}. Por tanto, se necesitan más investigaciones para asegurar que esta asociación no es por azar. Se especula que lesiones desmielinizantes en los circuitos troncoencefálicos (sobre todo reticuloespinales) que regulan el control motor de la vía respiratoria superior puedan ser responsables de estas alteraciones^{25, 28}. No obstante, existen otras posibles explicaciones teóricas, tales como el uso de medicaciones sintomáticas para el dolor o la espasticidad, que pueden relajar el tono muscular en la faringe, la inactividad por discapacidad que conduce a obesidad y, por tanto, a patología obstructiva durante el sueño, etc.¹³.

Los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño se quejan de fatiga, disminución de la concentración, cambios de humor, disfunción eréctil, nicturia y cambios de humor, quejas, por otro lado, similares a las experimentadas en la EM³⁰.

Recomendaciones para el manejo del SAOS tanto en pacientes con EM como sin EM incluyen cambios en el estilo de vida con pérdida de peso, aplicaciones dentales, terapia posicional, presión positiva en la vía aérea superior y cirugía si se precisa. En la EM, la hipoventilación alveolar central puede ocurrir en el contexto de una lesión inflamatoria aguda bulbar con respuesta posible al tratamiento esteroideo. El tratamiento de las apneas centrales puede requerir presión positiva de la vía aérea en forma de BiPAP y un marcador diafragmático¹³.

Narcolepsia

La prevalencia de narcolepsia en la población general oscila en 4-5 casos por cada 10.000 habitantes (0.047%)³¹. Al igual que con los problemas respiratorios durante el sueño, tampoco hay estudios de prevalencia en la EM, pero se sabe que los síntomas

de narcolepsia con/sin cataplejía no son infrecuentes en esta enfermedad^{32, 33}. De hecho, existe una forma idiopática de narcolepsia y una forma sintomática, atribuida a distintas situaciones médicas. Un estudio sobre causas secundarias de narcolepsia demostró que la EM es la cuarta causa más común, tras los trastornos hereditarios, tumores del SNC y TCE; en este estudio se vio que el 12% de los casos de narcolepsia secundaria eran por EM³³.

Desde el punto de vista genético, el 95% de los narcolépticos y entre el 50-60% de pacientes con EM muestran positividad frente al haplotipo DR2. El antígeno leucocitario humano DQB1*0602, un factor de riesgo genético bien conocido para la narcolepsia, también se ha visto que tiene su influencia tanto en la presencia como en la severidad de la EM^{13, 33}. Por tanto, ambas enfermedades están fuertemente ligadas a los mismos genes del sistema HLA³⁴, la etiqueta de la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Esto sugiere que similares factores autoinmunes pueden jugar un papel en el desarrollo de ambas enfermedades y pueden ser parcialmente responsables de síntomas de fatiga y somnolencia.

En el síndrome de narcolepsia-cataplejía, hay niveles indetectables de hipocretina-1 (orexina-A) en el LCR, neuropéptido liberado por las neuronas del hipotálamo lateral. Esto hace presuponer que existe un trastorno autoinmune dirigido contra esas neuronas. Este neurotransmisor está involucrado en los ciclos vigilia-sueño, promoviendo vigilia. También en algunos casos de narcolepsia en el contexto de EM, se ha visto una disfunción reversible del sistema hipocretinérgico debido a lesiones inflamatorias hipotalámicas, que resultan en niveles bajos de hipocretina-1 en el LCR y se manifiestan como un síndrome narcolepsia-like^{33, 35, 36}.

No hay ninguna guía específica que hable del tratamiento de la narcolepsia en la EM, pero si una placa aguda fuera su causa, se trataría con bolos de corticoides. La inmunosupresión en pacientes con narcolepsia no relacionada con la EM no ha demostrado su eficacia³⁷. Modafinil es un agente promotor de vigilia farmacológicamente distinto de otros estimulantes del SNC. Ha demostrado mejorar la excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia³⁸ y ser efectivo en pacientes con fatiga asociada a la EM³⁹ (*vide infra*). Estudios preclínicos han demostrado que modafinilo puede activar selectivamente a las neuronas hipotalámicas laterales que producen hipocretina 1, promotora de vigilia⁴⁰. Esto, de nuevo, sugiere que los síntomas de somnolencia y fatiga que se ven en pacientes con narcolepsia y EM, respectivamente, pueden tener un mecanismo inmunopatológico común o superpuesto.

Trastorno de conducta en sueño REM

El trastorno de conducta en sueño REM (TCR) es una parasomnia que se caracteriza por conductas motoras o verbales anómalas asociadas con sueños desagradables y pérdida de atonía muscular durante el REM. Se ve sobre todo en varones ancianos, pero también puede ocurrir en otros grupos de edad o en mujeres. La prevalencia de TCR oscila entre 0,38% y 0,5%⁴¹. La mayoría de casos de TCR son idiopáticos; sin embargo, también es frecuente en enfermedades neurodegenerativas, como la atrofia multisistémica, enfermedad por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson⁴¹. Se piensa que el TCR se asocia con lesiones en los núcleos pedunculopontinos, que suplen el *locus coeruleus* y la formación reticular, resultando en la persistencia de tono muscular durante el REM.

Al igual que con las dos entidades anteriores, no hay estudios de prevalencia de esta parasomnia en la EM. Hay casos puntuales descritos de TCR como forma de debut de la enfermedad⁴² o como un brote durante el curso evolutivo de la misma⁴³. Por otra parte, en un estudio se entrevistaron a 135 pacientes consecutivos con EM sin relación de parentesco entre ellos, y a 118 controles sanos; 4 pacientes con EM fueron diagnosticados mediante cuestionarios semiestructurados de TCR (2,9%), mientras que esta patología no se dio en ningún caso del grupo control⁴⁴. La EM puede conducir a TCR a través de una lesión destructiva inflamatoria en la protuberancia.

Si el TCR en un paciente con EM está en el contexto de una exacerbación, deberá tratarse con bolos de corticoides. El tratamiento de primera línea para el TCR es clonazepam, que también ha sido efectivo en esta entidad cuando se asocia a la EM⁴⁴, aunque no hay ensayos controlados aleatorizados. Este fármaco puede causar sedación y depresión respiratoria. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos pueden precipitar TCR y, por tanto, deben evitarse¹³.

Somnolencia y fatiga

La fatiga es el síntoma más frecuente en la EM. Hasta un 80-97% de los enfermos refiere fatiga crónica y un tercio de los mismos categoriza este síntoma como el más incapacitante¹². La fatiga ha sido definida como la falta de energía física o mental percibida por el paciente o por sus cuidadores que interfiere con las actividades de la vida diaria. Su impacto se proyecta en las capacidades sociales y laborales del enfermo, en sus relaciones familiares y en su esparcimiento lúdico. El padecimiento de fatiga deteriora, asimismo, dominios cognitivos como el procesa-

miento de información, memoria y atención⁴⁵. Característicamente comienza a primera hora de la mañana y se intensifica con el transcurso del día. El aumento de la temperatura ambiental y la humedad exacerbaban su percepción. No se conoce con exactitud su fisiopatología y se han propuesto diferentes teorías etiopatogénicas que apuntan a un origen multifactorial (Tabla IV): central, periférico, inmunológico, hormonal, psicosomático, farmacológico, etc.⁴⁶. Varios estudios han fracasado en demostrar su asociación con el grado de discapacidad, o con la forma clínica de EM; tampoco se ha podido correlacionar con la atrofia cerebral ni con la carga lesional medida por RM. Probablemente, mecanismos centrales como la desmielinización, el daño axonal y el hipometabolismo en áreas cerebrales específicas desempeñan un papel fundamental en su génesis^{47, 48}.

Fatiga y alteraciones del ritmo circadiano vigilia-sueño coexisten frecuentemente en los enfermos de EM¹⁷, como ya se ha comentado. Apenas se conoce la relación biopatológica entre el síndrome de fatiga crónica y los trastornos hípnicos. Los estudios que la analizan son muy exigüos y están limitados en la validez de sus conclusiones por deficiencias metodológicas.

Investigaciones polisomnográficas, técnicas de actigrafía y evaluaciones subjetivas mediante cuestionarios sugieren la implicación de los desórdenes

del sueño en la génesis de la fatiga. Las disfunciones de la microestructura del sueño, reflejadas en indicadores como el número de despertares espontáneos por hora y el índice de interrupciones secundarias a MPP, se han relacionado con la presencia de fatiga. El análisis macroestructural del hipnograma basado en la duración, continuidad y características del sueño tales como su eficiencia, evidencia asimismo una asociación con este síntoma^{17, 49}.

Trastornos específicos del sueño como el SPI, los MPP, el SAOS, la narcolepsia-cataplejía y parasomnias de la fase de movimientos oculares rápidos (TCR), frecuentes en EM, contribuyen probablemente a la percepción de fatiga¹³.

Considerando las implicaciones patogénicas de los desórdenes del sueño en el origen de la fatiga, es fundamental para su abordaje terapéutico detectarlos y filiarlos desde el punto de vista clínico y polisomnográfico. La recuperación del sueño fisiológico mejora el grado de fatiga.

Aunque son dos entidades bien diferenciadas, muchos pacientes con somnolencia diurna confunden este síntoma con fatiga. La hipersomnia se debe frecuentemente a una insuficiencia de sueño determinada por trastornos primarios o secundarios. Se caracteriza por su involuntariedad y por su presentación inadecuada. El diagnóstico correcto debe basarse en la historia clínica y en una evaluación polisomnográfica. Algunos trabajos, sin embargo, sugieren que ambos síntomas pueden coexistir o estar interrelacionados⁵⁰.

El tratamiento de la fatiga requiere un abordaje multidisciplinar. Además de las medidas farmacológicas, limitadas en su respuesta, deben corregirse factores agravantes como los trastornos del sueño, cuadros distímicos, procesos intercurrentes o las complicaciones propias de la enfermedad. En los últimos años, varios ensayos clínicos han investigado la eficacia de modafinilo, promotor del estado de vigilia con propiedades α -adrenérgicas; sus resultados, variables, no son concluyentes por las limitaciones metodológicas de sus diseños. Es necesario, por tanto, un conocimiento más profundo de la efectividad de este fármaco en el tratamiento de la fatiga asociada al padecimiento de EM^{39, 50-52}.

❑ Mecanismos biológicos que explican la relación entre la EM y los trastornos del sueño: citoquinas

El sueño y el sistema inmune interactúan a través de citoquinas, mensajeros químicos que regulan la propensión al sueño, por una parte, y modulan el estado inmune, por otra⁵³. Las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, TNF α ; interleukina 1 β , IL1 β ; interleukina 6: IL6) tienen propiedades

Tabla IV Factores patogénicos del síndrome de fatiga crónica en esclerosis múltiple

Centrales	- Disfunción sistemas monoaminérgicos del troncoencéfalo. - Disfunción metabolismo de los ganglios basales (glucosa).
Endocrinos	- Eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. - Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.
Autoinmunes	- Interleuquinas proinflamatorias: IL-1, IL-2, IL-6. - Interferón gamma. - Factor necrosis tumoral alfa.
Periféricos	- Efecto de la desmielinización central sobre la conducción en las fibras nerviosas periféricas. - Alteraciones en la transmisión de la placa neuromuscular. - Cambios del metabolismo oxidativo de la fibra muscular.
Fármacos	- Antiespásticos, anticolinérgicos, antidepresivos, ansiolíticos, antiálgicos de acción central.
Procesos intercurrentes	- Depresión, infecciones, disfunción tiroidea, anemia.

somnogénicas, y están reguladas al alza en enfermedades asociadas con trastornos del sueño (SAOS, narcolepsia, depresión, privación de sueño)⁵⁴. Por el contrario, las citoquinas antiinflamatorias (interleukina 4, IL4; interleukina 10, IL10) inhiben la propensión al sueño⁵⁴.

La EM es una enfermedad autoinmune mediada por células Th17. En esta enfermedad se produce un aumento de las citoquinas proinflamatorias; de hecho, TNF α e IL1 β aumentan en el LCR durante las recaídas de esta enfermedad⁵⁵. Apoyando el efecto somnolítico antes mencionado de estas citoquinas, se ha visto que los niveles de TNF α e interferon gamma (otra citoquina proinflamatoria) se correlacionan de forma significativa, con puntuaciones más altas en la Escala de somnolencia de Epworth y con la presencia y severidad de la fatiga⁵⁶. Esta compleja interrelación se resume en la Figura 1¹³.

Se ha especulado que al aumentar las citoquinas proinflamatorias somnolíticas en situaciones como el SAOS o el insomnio, éstas puedan empeorar los síntomas de EM incluso llegando a causar un brote. De ahí que la presencia de estos trastornos del sueño pueda contribuir a empeorar la evolución de una EM¹³.

❑ Conclusiones y futuro

Los trastornos del sueño son más frecuentes en los pacientes con EM que en la población general y contribuyen de forma manifiesta a reducir su calidad de vida. No hay estudios a gran escala para determinar la fortaleza de esta asociación, excepto para el SPI. El desarrollo de los mismos requeriría un esfuerzo importante por parte de la comunidad científica internacional, con valoraciones subjetivas (cuestionarios estructurados) y objetivas (estudios polisomnográficos).

Síntomas derivados de la propia enfermedad

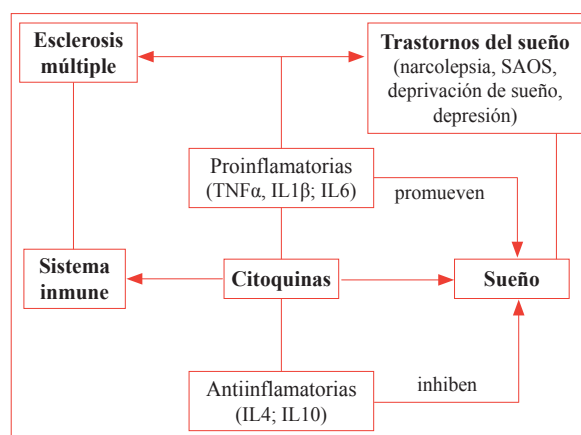


Figura 1 Interrelación entre el sueño y sistema inmune.

pueden ser causa de los trastornos del sueño, como la disfunción esfinteriana o la espasticidad. No obstante, existe la posibilidad de una base biológica común, en virtud del desbalance de citoquinas a favor de las proinflamatorias, las cuales son, por un lado, promotoras de hipersomnia y, por otro, están implicadas en los estados de inflamación y autoinmunidad. Este es otro campo en el que aún queda mucho por explorar.

Cuando existe esta comorbilidad (EM y trastornos del sueño), bien de forma primaria o secundaria, determinados síntomas como la ansiedad y depresión, la fatiga, el dolor, los trastornos cognitivos, etc., pueden verse exacerbados, resultando difícil establecer cuánto influyen en su desarrollo los trastornos del sueño y cuánto la propia EM. Aunque la magnitud exacta del problema no se conoce, los clínicos debemos ser conscientes de esta asociación. El correcto control sintomático de una enfermedad requiere considerar no sólo los síntomas diurnos, sino también los nocturnos, y en enfermedades tan complejas como la EM, el abordaje multidisciplinar es la mejor forma de conseguirlo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lublin FD, Reingold SC, for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-11.
- 2.- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPB, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically-based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
- 3.- Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-34.
- 4.- Smith KJ, McDonald WI. Mechanisms of symptom production. In: McDonald WI, Noseworthy JH, editores. *Multiple sclerosis 2. Blue books of practical neurology*; 27. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2003. p. 59-74.
- 5.- Schapiro RT. Symptom management in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S123-129.

- 6.- Smith CR, Scheinberg L. Symptomatic treatment and rehabilitation in multiple sclerosis. In: Cook SD, editor. Handbook of multiple sclerosis. 3 ed. Nueva York: Marcel Dekker, Inc.; 2001. p. 609-634.
- 7.- Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:641-3.
- 8.- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1127-30.
- 9.- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34:320-3.
- 10.- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:481-6.
- 11.- Alarcia R, Ara JR, Martín J, López A, Bestué M, Bertol V, et al. Trastornos del sueño en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2004;19:704-9.
- 12.- Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(Supp5):S12-S18.
- 13.- Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010;14:121-9.
- 14.- Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol* 2010;50(2):101-8.
- 15.- Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:278-85.
- 16.- Schute-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
- 17.- Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:525-8.
- 18.- Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2009;27:779-99.
- 19.- Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1652-3.
- 20.- Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord* 2009;24:697-701.
- 21.- Italian REMS Study Group. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008;31:944-52.
- 22.- Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler* 2008;14:86-93.
- 23.- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- 24.- Steffen A, Hagenah J, Wollenberg B, Brüggemann N. Central sleep apnea in multiple sclerosis. *HNO* 2010;58:405-8.
- 25.- Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125:194-7.
- 26.- Trojan DA, Da Costa D, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Arnold DL et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14 S160.
- 27.- Ajayi OF, Chang-McDowell T, Culpepper II WJ, Royal W, Bever CT. High prevalence of sleep disorders in veterans with multiple sclerosis. *Neurology* 2008;50:P06.141.
- 28.- Auer RN, Rowlands CG, Perry S, Remmers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuropathol* 1996;15:101-5.
- 29.- Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newson-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain* 1992;115(Pt 2):479-94.
- 30.- Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000;13:263-70.
- 31.- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826-33.
- 32.- Poirier C, Montplaisir J, Dumont M, Duquette P, Décary F, Pleines J, et al. Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1987;37:693-5.
- 33.- Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9(4):269-310.
- 34.- Younger DS, Pedley TA, Thorpy MJ. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology* 1991;41:447-8.

- 35.- Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, Iseki M, Matsubayashi J, Murakami G, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:885-6.
- 36.- Iseki K, Mezaki T, Oka Y, Terada K, Tomimoto H, Miki Y, et al. Hypersomnia in MS. *Neurology* 2002;59:2006-7.
- 37.- Vetrugno R, Stecchi S, Plazzi G, Lodi R, D'Angelo R, Alessandria M, et al. Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2009;10:389-91.
- 38.- Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, Nakano T, Shimizu T, Hashimoto T, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Intern Med* 2003;42:743-5.
- 39.- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:179-83.
- 40.- Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000;20:8620-8.
- 41.- Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am* 2010;94:593-614.
- 42.- Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behaviour disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med* 2002;3:437-9.
- 43.- Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1277-9.
- 44.- Gómez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaría J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behaviour disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:805-8.
- 45.- Shah A. Fatigue in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20:363-72.
- 46.- Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol* 2007;37:215-9.
- 47.- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003;9:219-27.
- 48.- Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin Neurophysiol* 2010;121:809-17.
- 49.- Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:1333-9.
- 50.- Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:29-31.
- 51.- Tellez N, Montalbán X. Modafinilo y fatiga en esclerosis múltiple. *Neurología* 2004;19:434-7.
- 52.- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64:1139-43.
- 53.- Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulialis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Med* 2008;9:603-14.
- 54.- Krueger JM, Obál FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:211-21.
- 55.- Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology* 1990;40:1735-9.
- 56.- Heesen C, Gold SM, Raji A, Wiedemann K, Schultz KH. Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:505-17.